

インスリンおよび中心静脈栄養を伴う短期絶食が膵島移植後のグラフト生着へ及ぼす影響に関する研究

著者	神保 琢也
号	81
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2951号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62373

氏 名	じんぼ たくや 神保 琢也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	インスリンおよび中心静脈栄養を伴う短期絶食が膵島移植後の グラフト生着へ及ぼす影響に関する研究
論文審査委員	主査 教授 里見 進 教授 後藤 昌史 教授 木村 芳孝 教授 海野 倫明

論文内容要旨

膵島移植は、重症 1 型糖尿病に対する根治治療として既に臨床応用が開始されている。この新しい細胞移植療法は、従来行なわれてきた膵臓移植と比べ、安全・簡便・低侵襲などの利点を有しているが、現状では克服すべき課題も多い。その課題の一つが移植膵島グラフトの生着不良である。これまでに移植直後、膵島周囲への血管新生の完了には 10～14 日を要することや、高血糖状態が膵島の β 細胞量減少や機能減弱をもたらすことが報告されている。膵島分離作業により周囲マトリックスを喪失した膵島が、栄養血管を持たず酸素もエネルギーも供給されない環境下で、血糖変動による仕事負荷や、また高血糖自体に起因する糖毒性に曝されれば、疲弊することは容易に想定される。

そこで本研究では、インスリン強化療法と中心静脈栄養による短期絶食の組み合わせが膵島移植後のグラフト生着へ及ぼす影響に関して検証を行った。

本研究においては、血糖値是正による膵島への糖毒性軽減を目的としたインスリン強化療法、食事摂取時の血糖値上昇による仕事負荷を軽減するための短期絶食、さらに中心静脈栄養として臨床で頻用されている高カロリー輸液を併用する新規ストラテジーを **Resting** プロトコールと定義した。

薬剤誘導性糖尿病 Lewis ラットを用い経門脈的同種同系膵島移植を施行し、移植後インスリン強化療法および絶食、中心静脈栄養を行う **Resting** 群、インスリン強化療法のみで自由摂食とする **Insulin** 群、移植のみで自由摂食とする **Control** 群の 3 群間で、グラフト生着に関し比較検証を行った。

Resting 群、**Insulin** 群の糖尿病治癒率は、**Control** 群に比べ有意に高値を示した (100 and 100% vs. 12.5%, $P<0.001$)。移植後の血糖推移、糖尿病治癒率においては **Resting** 群、**Insulin** 群ともにほぼ同等の改善率を示したが、耐糖能は **Resting** 群、**Control** 群間にのみ有意差を認め、**Resting** 群は **Insulin** 群よりも改善する傾向を認めた ($AUC:P<0.01$, $Kg:P<0.001$)。また移植後の肝内グラフト残存量の指標である肝内インスリン量においても耐糖能と同様、**Resting** 群、**Control** 群間にのみ有意差を認め、**Resting** 群は **Insulin** 群よりもグラフト残存率が高いことが判明した ($P=0.03$)。さらに膵島機能の指標である **SUIT index** においても、**Resting** 群、**Control** 群間にのみ有意差を認め、**Resting** 群は **Insulin** 群よりもグラフト機能を改善することが明らかとなった ($P=0.002$)。**Resting** 群においては、酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG が他群より低値を示し、**Resting** プロトコールの奏功機序の一つとして移植後酸化ストレスの制御が示唆された。

本研究により、インスリン強化療法と短期絶食によるグラフト負荷の軽減を組み合わせる **Resting** プロトコールは、インスリン強化療法単独よりも強いグラフト保護効果を有することが判明した。一回の移植において十分なグラフト量の確保が困難である膵島移植において、**Resting** プロトコールは移植成績向上をもたらす有用な手法と考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目 インスリンおよび中心静脈栄養を伴う短期絶食が膵島移植後のグラフト生着へ及ぼす
影響に関する研究

所属専攻・分野名 医科学 専攻 先進外科学 分野

学籍番号 氏名 神保 琢也

膵島移植は、重症1型糖尿病に対する根治治療として既に臨床応用が開始されている。この新しい細胞移植療法は、従来行なわれてきた膵臓移植と比べ、安全・簡便・低侵襲などの利点を有しているが、現状では克服すべき課題も多い。その課題の一つが移植膵島グラフトの生着不良である。これまでに移植直後、膵島周囲への血管新生の完了には10～14日を要することや、高血糖状態が膵島のβ細胞量減少や機能減弱をもたらすことが報告されている。膵島分離作業により周囲マトリックスを喪失した膵島が、栄養血管を持たず酸素もエネルギーも供給されない環境下で、血糖変動による仕事負荷や、また高血糖自体に起因する糖毒性に曝されれば、疲弊することは容易に想定される。

そこで筆者は、インスリン強化療法と中心静脈栄養を伴う短期絶食の組み合わせが膵島移植後のグラフト生着へ及ぼす影響に関して検討を行った。

血糖値は正による膵島への糖毒性軽減を目的としたインスリン強化療法、食事摂取時の血糖値上昇による仕事負荷を軽減するための短期絶食、さらに中心静脈栄養として臨床で頻用されている高カロリー輸液を併用する新規ストラテジーをRestingプロトコールと定義した。

薬剤誘導性糖尿病 Lewis ラットを用い経門脈的同種同系膵島移植を施行し、移植後インスリン強化療法および絶食、中心静脈栄養を行うResting群、インスリン強化療法のみで自由摂食とするInsulin群、移植のみで自由摂食とするControl群の3群間で、グラフト生着促進効果およびその作用機序に関し検討を行った。

Resting群、Insulin群の糖尿病治癒率は、Control群に比べ有意に高値を示した。移植後の血糖推移、糖尿病治癒率においてはResting群、Insulin群ともにほぼ同等の改善率であった。しかし耐糖能、移植後の肝内グラフト残存量の指標である肝内インスリン量、さらに膵島機能の指標であるSUITO indexにおいてはResting群、Control群間にのみ有意差を認め、Resting群はInsulin群よりも改善する傾向を認めた。Resting群においては、酸化ストレスマーカーである8-OHdGが他群より低値を示し、Restingプロトコールの奏功機序の一つとして移植後酸化ストレスの制御が示唆された。本検討結果を踏まえ、筆者は本学の臨床自家膵島移植においてもRestingプロトコールを導入し良好なグラフト機能を保つことが可能であった。

以上の検討結果より、インスリン強化療法と短期絶食によるグラフト負荷の軽減を組み合わせるRestingプロトコールは、インスリン強化療法単独よりも強いグラフト保護効果を有することが判明した。一回の移植において十分なグラフト量の確保が困難である膵島移植において、Restingプロトコールは移植成績向上をもたらす有用な手法と考えられた。

本研究は臨床に即応可能な新規Restingプロトコールを構築し、実際の臨床膵島移植においてもその安全性、有用性を証明しており、今後の膵島移植方法を検討する上で有意義な知見をもたらした。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。